

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 58-013624

(43)Date of publication of application : 26.01.1983

(51)Int.Cl.

C08G 63/06

(21)Application number : 56-112329

(71)Applicant : MITSUI TOATSU CHEM INC

(22)Date of filing : 20.07.1981

(72)Inventor : TAKAYANAGI HIROSHI
NITTA KAZUNARI

(54) PREPARATION OF POLYGLYCOLIC ACID

(57)Abstract:

PURPOSE: To prepare a polyglycolic acid free from water, moldable by melting having high polymerization degree and suitable for surgical use, by polymerizing a glycolide using stannous octanate as the catalyst in the presence of a specific amount of a higher aliphatic alcohol at a specific reaction temperature.

CONSTITUTION: A polyglycolic acid is prepared by polymerizing a glycolide using stannous octanate as a catalyst, in the presence of a 10W18°C straight- chain aliphatic alcohol at 100W180°C. The amount of the stannous octanate is 0.01W0.05wt% of the glycolide and that of the alcohol is 0.5W2.8 times weight of the octanate. The alcohol acts as a catalysis promoter and a polymerization regulator and is harmless although it remains in the polymer as the terminal group. Lauryl alcohol is most preferable as the alcohol, and its amount is especially preferably 1.0W2.3 times weight of the stannous octanate.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—13624

⑬ Int. Cl.³
C 08 G 63/06

識別記号

庁内整理番号
7919—4 J

⑭ 公開 昭和58年(1983) 1月26日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑮ ポリグリコール酸の製造方法

⑯ 特 願 昭56—112329

⑰ 出 願 昭56(1981) 7月20日

⑱ 発 明 者 高柳弘
大牟田市平原町300番地

⑲ 発 明 者 新田一成

大牟田市延命寺町213番地

⑳ 出 願 人 三井東圧化学株式会社
東京都千代田区霞が関3丁目2
番5号

明 細 書

1. 発明の名称

ポリグリコール酸の製造方法

2. 特許請求の範囲

1. オクタン酸第一スズの存在下グリコライドの重合によるポリグリコール酸の製造法において、グリコライドに対しオクタン酸第一スズを0.01～0.05重量%、およびオクタン酸第一スズに対し0.5～2.8重量倍の炭素数10～18の直鎖状脂肪族アルコールの存在下で、100～180℃の温度でグリコライドを重合させること、を特徴とするポリグリコール酸の製造方法。

2. オクタン酸第一スズに対し、炭素数10～18の直鎖状脂肪族アルコールを1.0～2.3重量倍使用する特許請求の範囲第1項記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は医療外科用に適した高分子状ポリグリコール酸の製造方法に関する。

ポリグリコール酸は固体の生体吸収性及び加水分解性を有する重合生成物であり重合度の高いポ

リグリコール酸は、繊維状物質や自己支持膜等に加工されて、縫合糸、または結合糸の如き無菌外科手術用材として、あるいは動物生体内に一定量の薬物を制御しながら連続投与するための器具として医学分野において有用な用途が開かれている。

従来、ポリグリコール酸はグリコライドを三弗化アンチモンや塩化第一スズの存在下に重合する製造方法が知られているが、これらの触媒は有毒であるためポリマー中に残存し、使用上問題があり、そのため無毒性安定剤として米国のFDAで認可されているオクタン酸第一スズを触媒として使用する重合方法もまた知られている。(『ポリマク(POLYMER) Vol. 20、(1979)、1459頁)

上記『ポリマク』には、グリコライドをオクタン酸第一スズ0.03重量%及びラウリルアルコール0.01重量% (オクタン酸第一スズに対し0.3重量倍) の存在下、220℃の温度で重合する方法が記載されているが、本発明者らが追試した結果、得られたポリグリコール酸は高温重合のため着色

が著しく、また着色のない重合物を得るため、所定量以上のオクタン酸第一スズ触媒を使用しても220℃以下の温度で実施した場合生成物の重合度が上がらず、紡糸加工などのできる所望の物性を有するポリグリコール酸が得られないこともわかった。

本発明者らは、無害のオクタン酸第一スズを用いたポリグリコール酸の製造方法を鋭意研究を重ねた結果、得られるポリマーは無色で、しかも熔融成型が可能な重合度の高い、ポリグリコール酸を得ることに成功し、本発明を完成させたものである。

即ち、本発明方法はオクタン酸第一スズの存在下グリコライドの重合によるポリグリコール酸の製造法において、グリコライドに対しオクタン酸第一スズを0.01～0.05重量%、およびオクタン酸第一スズに対し0.5～2.8重量倍の炭素数10～18の直鎖状脂肪族アルコールの存在下で、100～180℃の温度でグリコライドを重合させること、を特徴とするポリグリコール酸の製造

蒸留したものを使用するのが好ましく、オクタン酸第一スズの使用量は、原料であるグリコライドに対し0.01重量%から0.05重量%で使用する。触媒が0.01重量%より少ないと、重合度が小さくならず、0.05重量%より多いと反応熱のために反応温度が上昇し温度コントロールが困難となり、同時に着色が著しくなる。好ましくは0.02～0.04重量%の範囲がよい。

本発明方法において使用する炭素数10～18の直鎖状アルコールは、n-デシルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアシルアルコール等が使用でき、特定範囲内で用いる限り、これらを用いた場合所望のポリグリコール酸が得られる。アルコールは触媒促進剤、重合調節剤として作用し、目的生成物のポリグリコール酸の末端残基として、ポリマー中に残存するが、これら直鎖状高級アルコールは天然に存在する油脂から還元により容易に入手できるものであり、實際上無害である。特にラウリルアルコールは評価もあり、好ましいア

方法である。

本発明方法で得られるポリグリコール酸は、重合度150～1500を有し、フェノール(10重量部)とトリクロルフェノール(7重量部)の混合溶媒中の濃度0.5%、30±0.1℃で測定した時少くとも約1.0以上の固有粘度($[\eta]$)を有する、紡糸などの加工に適したものである。

本発明方法の特徴は、無色の高分子量のポリマーを得るために、前記文献記載と比較してラウリルアルコールなどの高級脂肪族アルコールの使用量をオクタン酸第一スズ触媒に対し、多量に用いて、重合温度を低くして反応させるものであり、オクタン酸第一スズ触媒の促進剤と同時に重合調節剤として文献公知のラウリルアルコールなどの高級脂肪族アルコールを、特定範囲で使用される触媒に対し特定量を特定温度条件下で使用して重合することにより所望の目的重合物が得られるようになったものである。

本発明方法において、触媒であるオクタン酸第一スズは、市販のものを 10^{-3} mmHgの真空下にて

ルコールである。

これら炭素数10から18の直鎖アルコールをスズ触媒1重量倍に対し0.5～2.8倍用いる。特に1.0～2.3倍用いるのが好ましい。使用量が0.5倍以下であると、触媒量を0.05重量%程度の多量に用いても得られるポリマーの重合度が小さく粘度が低いので熔融紡糸等の成型が不可能となる。また、2.8倍以上使用する場合もアルコールが調節剤として働き重合を過度に制御するために、重合度を高くできない。この所定範囲内で用途に合わせて、重合温度、触媒量と組合せて適宜選択する。

炭素数12のラウリルアルコールを用いる場合、グリコライドに対し約0.03重量%程度のオクタン酸第一スズを用いオクタン酸第一スズに対し約2.0倍程度のラウリルアルコールを使用して180℃で2時間重合させると、固有粘度1.21程度の無色のポリグリコール酸が得られ、紡糸用には最適のものが得られる。

本発明方法において、重合温度は100～180

に維持しておこなう。室温付近でも重合するが所望の物性を有するポリグリコール酸は得られない。好ましい温度は160から180℃の間である。重合温度が180℃より高いと着色が著しい。

本発明においては、通常、添加されている安定剤等の添加剤を加えても良い。また、必要とあれば、ジエチルカルビトール、ジエチルベンゼン等の反応系に不活性な非プロトン性高沸点溶媒を希釈剤として加えることも可能である。

本発明の原料であるグリコライドは通常公知（例えば、米国特許第2,668,162号）の方法でオキシ酢酸（グリコール酸）より製造される。

本発明方法は、例えば以下のようにして実施できる。

グリコライド（mp 83.5～84.5℃）を重合容器に装入し、クロロホルムなどの溶媒に溶かしたオクタン酸第一スズ触媒と直鎖状脂肪族アルコールを添加した後、真空で脱気する。アルゴンで置換しアルゴン雰囲気下で加熱し、100から180℃の間の定温で2時間から6時間重合させ

筒型ガラス製重合容器（セパラブル式：本体とカバーが分離可能）に装入し、オクタン酸第一スズ6.0mg（0.03重量％、 1.5×10^{-5} モル）のクロロホルム溶液0.3mLとラウリルアルコール12.0mg（0.06重量％、 6.5×10^{-5} モル、オクタン酸第一スズ触媒の2.0重量倍）のクロロホルム溶液0.3mLとを容器中へ添加し、真空（1～5mmHg）で2時間脱気した後、アルゴンガスで置換した。この混合物をアルゴン雰囲気下でシリコンオイルバスを用いて3時間180℃で加熱した。冷却後、この無色の熔融反応生成物を容器から取り出し、ハンマーで粗粉碎し、小型粉碎機で微粉碎すると、無色のポリグリコール酸19gが得られた。このポリグリコール酸の粘度を測定すると固有粘度 $[\eta]_{inh} = 1.24$ を示し245℃の熔融温度で紡糸した後170℃の空气中で3倍延伸した結果引張強度55kg/mm²の良好な繊維を得た。

実施例2～11

ラウリルアルコールの量をグリコライドに対し、

る。冷却後容器より取り出し、無色のポリグリコール酸を得る。このようにして得られたポリグリコール酸は分子量は約1万から約10万の間にあり、フェノール（10重量部）とトリクロルフェノール（7重量部）の混合溶媒中30±0.1℃、濃度0.5%で測定した時、少なくとも約1.0以上の固有粘度を示し、生体内吸収性ポリマとして、外科用縫合糸などへの使用に適したものが得られる。また色調の良好なことより、商品価値があり他に多くの医学用途にも適用可能である。

次に本発明の実施例を示して、さらに具体的に説明する。

なお、実施例中の固有粘度は、重合生成物をフェノール（10重量部）とトリクロルフェノール（7重量部）の混合溶媒に溶解し、ウベローデ粘度計を用いて30±0.1℃、濃度0.5%で測定した。

実施例1

オキシ酢酸（グリコール酸）より得られたグリコライド（83.5～84.5℃）20gを肉厚の円

0重量%から0.09重量%の間に換え、実施例1と同様0.03重量%のオクタン酸第一スズの存在下180℃2時間で重合させた。但し、実施例11のみ重合温度を220℃で2時間で重合させた。結果を表1に示す。実施例2、3、10、11は比較例として示したものであり、実施例2、3、10で得られたポリグリコール酸は245℃での熔融粘度が低く、紡糸の際、糸切れを生じ延伸不可能であつた。また実施例11で得られたポリグリコール酸は着色（濃かつ色）が著しかつた。

実施例12

実施例1に示した製造方法に従い、ステアシルアルコール（C₁₈H₃₇OH）12.0mg（0.06重量%、 4.4×10^{-5} モル、オクタン酸第一スズ触媒の2.0重量倍）を使用して、グリコライド20gを180℃で3時間加熱すると、19.5gの無色のポリグリコール酸が得られた。このポリマーの固有粘度は1.10であつた。

表 1

実施例	ラウリルアルコール $C_{12}H_{25}OH$		重合温度	ポリグリコール酸 $(OCH_2CO)_n$		
	重量%	重量比/オクタノール 重量		融点(°C)	分解点(°C)	固相粘度(η)
2 (比較例)	0.00	0.0	180°C	220	254	0.81
3 (比較例)	0.01	0.3	◇	220	252	0.94
4	0.02	0.7	◇	220	250	1.07
5	0.03	1.0	◇	220	245	1.12
6	0.05	1.7	◇	220	258	1.16
7	0.06	2.0	◇	220	265	1.21
8	0.07	2.3	◇	220	263	1.17
9	0.08	2.7	◇	220	260	1.06
10 (比較例)	0.09	3.0	◇	220	260	0.84
11 (比較例)	0.01	0.3	220°C	220	249	0.85